Aqueous solution for peritoneal dialysis.

Patent Number:

Г <u>EP0564672</u>, <u>B1</u>, <u>B2</u>

Publication date:

1993-10-13

Inventor(s):

DU MOULIN AXEL DR (DE); MUELLER-DERLICH JUTTA DR (DE)

Applicant(s):

BAXTER DEUTSCHLAND (DE)

Requested Patent:

WO9319792

Application Number: EP19920105911 19920406

Priority Number(s): EP19920105911 19920406

IPC Classification:

EC Classification:

A61K33/14; A61K37/02; A61M1/28 A61K33/14, A61M1/28D, A61K38/02

Equivalents:

DE59206619D, JP3065352B2, JP6507822T

Abstract

The solution is obtained immediately before use from two separate solutions, the first separate solution containing an osmotically active substance and the second separate solution containing bicarbonate ions, where the first separate solution contains anions of mono- and/or dicarboxylic acids and has a pH of 4.5-5.8, and the second separate solution contains an amino acid component or a peptide component and has a pH of 7.2-10.0, and the solution ready for use contains 23 to 26 mmol/l bicarbonate ions and has a CO2 partial pressure of 25-70 mmHg and a pH of 7.2-7.6.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: A61M 1/28, A61K 33/14, 37/02 // (A61K 37/02, 33:00, 31:70 A61K 31:415, 31:405, 31:40 A61K 31:195, 31:19)

WO 93/19792 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

14. Oktober 1993 (14.10.93)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP93/00837

A1

(22) Internationales Anmeldedatum:

5, April 1993 (05.04.93)

(30) Prioritätsdaten:

1

92105911.9

DE 6. April 1992 (06.04.92)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAX-TER DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Edisonstraße 3. D-8044 Unterschleißheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DUMOULIN, Axel [DE/ DE]; Simon-Rabl-Straße 29A, D-8062 Markt-Indersdorf (DE). MÜLLER-DERLICH, Jutta [DE/DE]; Hirschbergstraße 14, D-8000 München 19 (DE).

(74) Anwälte: DOST, Wolfgang usw.; Galileiplatz 1, D-8000 München 80 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: AQUEOUS PERITONEAL DIALYSIS SOLUTION

(54) Bezeichnung: WÄSSRIGE PERITONEALDIALYSE-LÖSUNG

(57) Abstract

The invention relates to an aqueous peritoneal dialysis solution. This solution is obtained immediately before use from two individual solutions and the first of these is an osmotically active substance and the second contains bicarbonate ions. The first individual solution contains anions of mono and/or dicarboxylic acids and has a pH of 4.5 to 5.8, and the second contains an amino-acid or a peptide component and has a pH of 7.2 to 10.0. The solution ready for use contains 23 to 26 mmol/1 bicarbonate ions and a partial CO₂ pressure of 25 to 70 mm Hg and a pH of 7.2 to 7.6.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine wässrige Peritonealdialyse-Lösung, wobei diese Lösung unmittelbar vor Gebrauch aus zwei Einzel-Lösungen erhalten wird und die erste Einzel-Lösung eine osmotisch wirksame Substanz und die zweite Einzel-Lösung Bicarbonationen enthält, wobei die erste Einzel-Lösung Anionen von Mono- und/oder Dicarbonsäuren enthält und einen pH-Wert von 4,5 - 5,8 besitzt und die zweite Einzel-Lösung eine Aminosäure-Komponente oder eine Peptid-Komponente enthält und einen pH-Wert von 7,2 - 10,0 besitzt, und die gebrauchsfertige Lösung 23 bis 26 mmol/l Bicarbonationen enthält sowie einen CO₂-Partialdruck von 25 - 70 mm Hg und einen pH-Wert von 7,2 - 7,6 besitzt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT -	Österreich			MR	Name of the state of
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Mauritanien Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL.	Niederlande
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NO	
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NZ	Norwegen Neusceland
BG	Bulgarien	GR	Gricchenland	PL	Polen
Bj	Benin	HU	Ungarn	PT	
BR	Brasilien	ΙE	irland	RO	Portugal Rumänion
CA	Kanada	rr	Italien	RU	
ĊF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD.	Russische Föderation
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Sudan
CH	Schwelz	KR	Republik Korca	SK.	Schweden
Ci	Côte d'Ivoire	KZ	Kasuchstan		Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CS	Tschechoslowakei	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CZ	Tschechischen Republik	LU		TD	Tschad
DE	Deutschland	MC	Luxemburg	TG	Togo
DK	Dänemark	MG	Monaco	UA	Ukraine
ES	Spanien	MI.	Madagaskar	US	Vereinigte Stuaten von Amerika
FI	Finnland		Mali	VN	Vietnam
• •	. umanguu	MN	Mongolei		

WO 93/19792

WÄSSRIGE PERITONEALDIALYSE-LÖSUNG

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine wässrige Peritonealdialyse-Lösung, die unmittelbar vor Gebrauch aus zwei Einzel-Lösungen erhalten wird und eine osmotisch wirksame Substanz und Bicarbonationen enthält.

10

15

30.

Bei Patienten mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz muß die eingeschränkte Nierenfunktion durch alternative Verfahren kompensiert werden. Derartige alternative Verfahren sind die Hämodialyse und die Peritonealdialyse. Bei der sog. CAPD (kontinuierlichen ambulanten Peritoneal-Dialyse) wird die Peritonealhöhle von nierenkranken Patienten mehrfach täglich mit einer frischen Peritonealdialyse-Lösung gefüllt. Bei dieser Art von Dialyse findet die Entgiftung und Entwässerung über die den gesamten Bauchraum auskleidende Peritonealmembran statt. Das Peritoneum bildet beim Stoffaustausch eine semipermeable Membran, durch die gelöste Stoffe im Sinne der Diffusion durchtreten. Einzelheiten dieses Stofftransportes sind noch nicht endgültig aufgeklärt. Innerhalb von zwei bis drei Stunden kommt es durch Diffusion zu einem Konzentrationsanstieg der harnpflichtigen Substanzen in der frisch eingefüllten Peritonealdialyse-Lösung. Gleichzeitig erfolgt entsprechend dem osmotischen Gleichgewicht der Flüssigkeitsentzug durch Ultrafiltration. Die Peritonealdialyse-Lösung verbleibt über 4 - 8 Stunden im Bauchraum und wird danach durch einen Katheter nach außen abgelassen. Die Prozedur erfolgt in der Regel viermal täglich und dauert etwa 30 - 40 Minuten. Beim Wechsel der Peritonealdialyse-Lösung ist eine Diskonnektion zwischen Katheter und einem zum Peritonealdialyse-Beutel verlängernden Schlauchsystem notwendig.

Die bisher insbesondere in der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse verwendeten Dialyse-Lösungen haben aus Stabilitätsgründen meist einen sauren pH-Wert im Bereich von 5,2 - 5,5. Solche sauren Dialyse-Lösungen können zu Schädigungen des Peritoneums, zu Reizungen des Abwehrsystems des Körpers und zu Schmerzen in der Bauchhöhle führen. So ist beispielsweise in der DE-A-38 21 043 eine solche saure Dialysierund Spüllösung zur intraperitonealen Verabreichung beschrieben. Allerdings gibt es auch schon Peritonealdialyse-Lösungen, deren pH-Wert zwischen 7,0 und 7,6 liegt. Eine solche Lösung, die aus zwei Einzel-Lösungen besteht, ist aus der EP-A-0 399 549 bekannt. Die eine Einzel-Lösung enthält eine osmotisch wirksame Substanz und hat einen pH-Wert von 5,5 bis 6,2 und die andere Einzel-Lösung enthält Bicarbonationen und hat einen pH-Wert von 7,0 bis 7,6. Hier ergibt sich das Problem, daß die beiden Einzel-Lösungen keine ausreichende Stabilität, insbesondere ihres pH-Wertes aufweisen. Darüberhinaus läßt sich der pH-Wert bei den Einzel-Lösungen nur schwierig einstellen.

Die dieser Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand somit darin, eine Peritonealdialyse-Lösung mit physiologischer Zusammensetzung in Bezug auf pH-Wert, Bicarbonationen-Konzentration und pCO₂ bereitzustellen, bei der die oben genannten pH-Probleme nicht auftreten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine wässrige Peritonealdialyse-Lösung gemäß Patentanspruch 1.

Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Ansprüche 2 bis 7 beschrieben.

In der beanspruchten Peritonealdialyse-Lösung wird eine physiologische Zusammensetzung in Bezug auf pH-Wert, Bicarbonationen-Konzentration und pCO₂ erreicht und infolge der Pufferwirkung der Anionen der

Mono- oder Dicarbonsäuren bzw. der Aminosäuren oder Peptide läßt sich der pH-Wert in den Einzel-Lösungen sehr leicht genau einstellen.

Der pH-Wert der ersten Einzel-Lösung beträgt von 4,5 bis 5,8, bevorzugt 4,8 bis 5,6, insbesondere 5,0 bis 5,5.

Als Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren in der ersten Einzel-Lösung werden beispielsweise Lactat, Acetat, Citrat oder Formiat verwendet, vorzugsweise Lactat oder Acetat, insbesondere Lactat.

10

Als osmotisch wirksame Substanz in der ersten Einzel-Lösung kommen beispielsweise Glukose, Galactose, Polyglukose oder Fructose sowie Polyole wie Glycerin oder Sorbit in Frage. Vorzugsweise wird Glukose oder Galactose verwendet, insbesondere Glukose.

15

20

Der pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung beträgt von 7,2 bis 10,0, vorzugsweise 7,3 bis 8,0, insbesondere 7,4 bis 7,6.

Die zweite Einzel-Lösung enthält Mischungen von Aminosäuren oder einzelne Aminosäuren bzw. Mischungen von Peptiden bzw. einzelne Peptide. Die Auswahl der Aminosäure oder der Aminosäuren-Mischung bzw. des Peptids oder der Peptid-Mischung unterliegt keiner Beschränkung. Jede der zwanzig bekannten Aminosäuren ist gleichermaßen als Einzel-Komponente oder innerhalb einer Mischung bevorzugt. Als Peptide werden z.B. Hydrolysate aus Milchproteinen verwendet.

Eingestellt werden die pH-Werte der ersten und zweiten Einzel-Lösung mit physiologisch verträglichen Säuren, wie z.B. HCl, Milchsäure oder Essigsäure, vorzugsweise mit HCl.

20

Die beiden Einzel-Lösungen werden im allgemeinen im Verhältnis von 3:1 bis 1:3, vorzugsweise 1:1 bis 1:2, miteinander vermischt.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Zusammensetzung der Peritonealdialyse-Lösung, d.h. nach Vereinigung der beiden Einzel-Lösungen.

Die Konzentration der osmotisch wirksamen Substanz in der Peritonealdialyse-Lösung beträgt 0,5 % bis 10 %, vorzugsweise 0,8 % bis 7 %, besonders bevorzugt 1 % bis 5 %.

Die Konzentration der Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren in der Peritonealdialyse-Lösung beträgt 5 bis 100 mmol/l, vorzugsweise 10 bis 60 mmol/l, insbesondere 15 bis 40 mmol/l.

Die Konzentration der Aminosäure-Komponente bzw. der Peptid-Komponente in der Peritonealdialyse-Lösung beträgt von 0,05 Gew.-% bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 Gew.-% bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,2 Gew.-% bis 0,5 Gew.-%.

Die Konzentration der osmotisch wirksamen Substanz wird entsprechend dem Beitrag o.g. Komponenten zur osmotischen Wirksamkeit verringert.

Die Peritonealdialyse-Lösung enthält bevorzugt noch Ionen ausgewählt aus Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺ oder K⁺. Die Konzentrationen dieser Ionen sind aus dem Stand der Technik, wie der EP-A-0 399 549 oder der EP-A-0 347 714, bekannt.

Die Peritonealdialyse-Lösung kann ferner vorzugsweise übliche Zusätze, beispielsweise Vitamine, den Proteinstoffwechsel beeinflußende Hormone, Fettsäuren und/ oder Fette enthalten.

Die Peritonealdialyse-Lösung hat erfindungsgemäß folgende Parameter: 23
 26 mmol/l Bicarbonationen, 25 bis 70 mm pCO₂, pH-Wert 7,2 bis 7,6.

Die vorgenannten Parameter der Peritonealdialyse-Lösung sind über die Zusammensetzungen der beiden Einzel-Lösungen steuerbar, so daß die beiden Einzel-Lösungen exakt aufeinander abgestimmt sein müssen.

Der jeweils erforderliche pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung, pH_{II} , wird durch folgende Gleichung definiert, wobei deutlich wird, daß der pH_{II} von den Konzentrationen und den jeweiligen pK-Werten der Substanzen als auch vom üblicherweise vorgegebenen pH_{II} abhängt.

$$pH_{II} = pK_{II} + \log \left[\frac{C_{IIM} (10^{pH_M - pK_{II}} + 1)}{C_{IIM} - D(10^{pH_M - pK_{II}} + 1)} - 1 \right]$$
(1)

20 wobei
$$D = C_{DM} \left[\frac{1}{10^{pH_I - pK_I} + 1} - \frac{1}{10^{pH_M - pK_I} + 1} \right]$$
 (2)

Bei Vorliegen nur jeweils einer dissoziierenden Substanz in den beiden Einzel-Lösungen, kann der pK-Wert der Carboxylgruppe für die erste Einzel-Lösung bzw. der Aminogruppe für die zweite Einzel-Lösung eingesetzt werden. Bei Vorliegen von zwei oder mehr dissoziierenden

Gruppen in den beiden Einzel-Lösungen ist der Misch-pK über alle dissoziierenden Gruppen für jede der beiden Einzel-Lösungen nach folgender Gleichung zu berechnen:

$$\sum_{i=n}^{i=n} \sum_{i=n}^{i=1} \sum_{i=1}^{i=n} \sum_{i=1}^{i=1} \sum_{i=1}^{i=n} \sum_{i=1}^{i=n}$$

Bei z.B. zwei dissoziierenden Gruppen pro Substanz wird der \overline{pK} wie folgt berechnet:

$$\overline{pK} = \frac{pK_1 + pK_2}{2} \tag{4}$$

10

5

Wobei im Bereich pH \leq 6,5 nur die anionischen Gruppen und im Bereich pH > 6,5 nur die kationischen Gruppen berücksichtigt werden. Bei Histidin wird daher bei der Berechnung des \overline{pK} der pK-Wert der Carboxylgruppe nicht berücksichtigt.

Die Abkürzungen haben folgende Bedeutungen:

 $pH_{\Pi} = pH$ -Wert der zweiten Einzel-Lösung

c_{IIM} = Summe der molaren Konzentrationen in der Peritonealdialyse-Lösung von Bicarbonationen plus Aminosäure-Komponente oder Peptid-Komponente aus der zweiten Einzel-Lösung

pK_{II} = pK-Wert der Komponenten der zweiten Einzel-Lösung (berechnet nach Formel (3), falls erforderlich)

pH_M = gewünschter pH-Wert der Peritonealdialyse-Lösung nach Vereinigung der beiden Einzel-Lösungen

pH_t = pH-Wert der ersten Einzel-Lösung

c_{IM} = Summe der molaren Konzentrationen in der Peritonealdialyse-Lösung der Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren aus der ersten Einzel-Lösung

pK_I = pK-Wert der Carbonsäuren der ersten Einzel-Lösung (berechnet nach Formel (3), falls erforderlich)

c_i = Konzentration der Substanz i

15 pK_i = pK-Wert der Substanz i

pK₁ = pK-Wert der dissoziierenden Gruppe 1

pK₂ = pK-Wert der dissoziierenden Gruppe 2

 \overline{pK} = mittlerer pK-Wert für Substanzen mit zwei dissoziierenden

Gruppen

20

Der einzustellende pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung wird mit der angegebenen Gleichung (1) ausgerechnet. Dazu ist die Berechnung der pK-Werte beider Einzel-Lösungen notwendig, was mit Gleichung (3) erfolgt. Weiter müssen bekannt sein bzw. müssen vorher festgelegt werden: Der pH-Wert der Peritonealdialyse-Lösung (nach Vereinigung der beiden Einzel-Lösungen); der pH-Wert der, die Anionen der Monound/oder Dicarbonsäuren enthaltenden ersten Einzel-Lösung sowie die Konzentrationen in der Peritonealdialyse-Lösung der aus der ersten bzw. zweiten Einzel-Lösung stammenden Carbonsäuren bzw. des Bicarbonats

und der Amionosäuren oder der Peptide. Mit diesen Größen wird D in Gleichung (2) ausgerechnet und in Gleichung (1) eingesetzt. Mit Hilfe des obigen Gleichungssystems ist es möglich, für jede Aminosäure oder jede Aminosäuren-Mischung bzw. jedes Peptid oder jede Peptid-Mischung den in der zweiten Einzel-Lösung einzustellenden pH-Wert zu bestimmen, um nach Mischung der beiden Einzel-Lösungen in der Peritonealdialyse-Lösung einen gewünschten pH-Wert zu erreichen.

Was oben für die Ausrechnung des pH-Wertes der zweiten Einzel-Lösung gesagt ist, gilt sinngemäß auch für die erste Einzel-Lösung bei bekannten Parametern der zweiten Einzel-Lösung und der Peritonealdialyse-Lösung.

Da die zweite Einzel-Lösung Bicarbonat enthält, erfolgt die Einstellung des pH-Wertes in der zweiten Einzel-Lösung, um möglichst wenig CO₂ entweichen zu lassen, unter Luftabschluß.

Die Handhabung der erfindungsgemäßen Peritonealdialyse-Lösung kann nach bekannten Verfahren erfolgen, z.B. gemäß der EP-A-0 161 471. Die Sterilisierung und Lagerung der beiden Einzel-Lösungen erfolgt vorzugsweise in einem Doppelkammer-Beutel. Vor Gebrauch der Peritonealdialyse-Lösung kann eine sterile Vermischung der beiden Einzel-Lösungen auf sehr einfache Art durch Öffnen eines Ventils zwischen den Kammern erreicht werden. Da diese Beutel meist aus Kunststoff sind, ist auf deren Gasundurchlässigkeit, insbesondere für CO₂, zu achten. Daher sind diese Beutel nach außen hin mit Aluminiumfolie abgedichtet.

Eine Alternative zum Doppelkammer-Beutel besteht darin, die beiden Einzel-Lösungen in getrennten Behältnissen (Beutel, Flaschen) zu sterilisieren und aufzubewahren. Das vor Gebrauch notwendige Vermischen der

beiden Einzel-Lösungen erfolgt vorzugsweise über ein geeignetes Verbindungssystem (Schlauchsystem).

Aus praktischen Erwägungen enthält die bicarbonathaltige zweite Einzel-Lösung kein Ca²⁺, um die Ausfällung von CaCO₃ zu vermeiden.

Die erfindungsgemäße Peritonealdialyse-Lösungen findet üblicherweise in der Peritonealdialyse Verwendung. Sie wird jedoch auch in der Hämodialyse eingesetzt.

10

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Abbildungen beschrieben:

Abbildung (A) zeigt die Abhängigkeit des einzustellenden pH-Wertes in der zweiten Einzel-Lösung von der Konzentration in der Peritonealdialyse-Lösung (c_{IIM}) und dem pK-Wert der Substanzen aus der zweiten Einzel-Lösung, um nach Vermischen mit der ersten Einzel-Lösung (pH = 5,2) eine Peritonealdialyse-Lösung mit einem pH-Wert von 7,4 zu erreichen. Der pK-Wert der ersten Einzel-Lösung ist pK_I = 4,0 und die Konzentration der Mono- und/oder Dicarbonsäure-Anionen in der ersten

Einzel-Lösung $c_I = 70 \text{ mmol/l}$. 20

> Wie Abbildung (A) zeigt, ist der in der zweiten Einzel-Lösung einzustellende pH-Wert abhängig von der Konzentration der Substanzen aus der zweiten Einzel-Lösung. Bei höheren Konzentrationen und abhängig vom pK-Wert ist der pH-Wert relativ unempfindlich gegen kleine Konzentrationsänderungen. Bei geringen Konzentrationen wirken sich jedoch kleine Konzentrationsänderungen sehr stark auf den erforderlichen p H_{Π} aus. Herstellungstechnisch werden daher Konzentrationen im oberen Bereich bevorzugt.

Ç.

Abbildung (B) zeigt die Abhängigkeit des einzustellenden pH-Wertes in der zweiten Einzel-Lösung (p H_{II}) vom pK-Wert der Substanzen aus der zweiten Einzel-Lösung und deren Konzentration in der Peritonealdialyse-Lösung, um nach Mischung mit der ersten Einzel-Lösung (pH = 5,2) eine Peritonealdialyse-Lösung mit einem pH-Wert von 7,4 zu erreichen. Der pK-Wert der ersten Einzel-Lösung ist p $K_{II} = 4,0$ und die Konzentration der Mono- und/oder Dicarbonsäure-Anionen in der ersten Einzel-Lösung ist $c_{II} = 70$ mmol/l.

Ans Abbildung (B) geht deutlich hervor, daß mit Ausnahme des Minimums der Kurven, zwei pK-Werte zum selben pH_{II} führen. Ebenfalls wird deutlich, daß bei einem bestimmten pK_{II}-Wert die gewählte Konzentration entscheidend ist, ob ein pH-Wert einstellbar ist, so daß sich der gewünschte pH_M-Wert nach Mischung beider Einzel-Lösungen einstellen läßt.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung.

Die Peritonealdialyse-Lösung besteht zunächst aus zwei Einzel-Lösungen, die in getrennten Kompartimenten eines Doppelkammer-Beutels vorliegen. Dabei handelt es sich zum einen um eine erste Einzel-Lösung enthaltend Glukose, Lactat und Elektrolyte und zum anderen um eine zweite Einzel-Lösung enthaltend Bicarbonationen und 15 verschiedene Aminosäuren. Unmittelbar vor Gebrauch werden beide Einzel-Lösungen zu einer Peritonealdialyse-Lösung vermischt. Für diese Mischung ist ein physiologischer pH-Wert von 7,20 bis 7,60 bei 37 °C festgelegt worden, wobei im Mittel ein physiologischer pH-Wert von 7,4 erreicht wird. Dabei soll die glukosehaltige erste Einzel-Lösung pH = 5,00, 5,20 bzw. 5,50 (vor Autoklavierung) haben und gemäß diesen Vorgaben soll der pH-Wert für die

zweite Einzel-Lösung rechnerisch ermittelt werden und dann mittels Säure eingestellt werden.

Beide Einzel-Lösungen sind zudem so konzipiert, daß die gebrauchsfertige Peritonealdialyse-Lösung 24 mmol/l Bicarbonat aufweist.

Erste Einzel-Lösung (Glukose/Lactat-Lösung):

2,96 %, 5,38% oder 9,63 % Glukose

40 mmol/l Na-Lactat (pK_s = 3,86)

4,7 mmol/l CaCl₂

2 mmol/l MgCl₂

258 mmol/l NaCl

Zweite Einzel-Lösung (Aminosäure/Bicarbonat-Lösung):

40,44 mmol/l Na-Bicarbonat (p $K_s = 5,98$)

0,4 Gew-% (31,25 mmol/l) Aminosäuren

Peritonealdialyse-Lösung (Mischung der beiden Einzel-Lösungen):

0,75 l erste Einzel-Lösung + 1,25 l zweite Einzel-Lösung

20

10

15

1,11 %, 2,02 % oder 3,61 % Glukose

0,25 Gew-% Aminosäuren

15 mmol/l Na-Lactat

24 mmol/l Na-Bicarbonat

 $(1.28 \text{ mmol/l CO}_2)$

1,75 mmol/l CaCl₂

0,75 mmol/l MgCl₂

97 mmol/l NaCl

25

10

15

20

25

Verwendete Aminosäuren:

Valin 2,70 mmol/l (p $K_s = 9,62$)

Leucin 1,77 mmol/l (pK_s = 9.6)

Isoleucin 1,47 mmol/l (p $K_x = 9,62$)

Methionin 1,30 mmol/l (p $K_s = 9,21$)

Lysin/HCl 0,95 mmol/l ($\overline{pK_s}$ = 9,74)

Histidin 1,04 mmol/l ($\overline{pK}_{\star} = 7,5$)

Threonin 1,24 mmol/l (pK_s = 9,12)

Phenylalanin 0,78 mmol/l (pK_s = 9,13)

Tryptophan 0,30 mmol/l (pK_s = 9,39)

Arginin 1,40 mmol/l ($\overline{pK}_{s} = 10,76$)

Alanin 2,42 mmoI/l $(pK_s = 9,69)$

Prolin 1,16 mmol/l (p $K_s = 10,6$)

Glycin 1,54 mmol/l (p $K_s = 9.6$)

Serin 1,10 mmol/l (pKs = 9,15)

Tyrosin 0,36 mmol/l (p $K_s = 9,11$)

Zuerst werden die pK-Werte gemäß Gleichung (3) getrennt für die erste und zweite Einzel-Lösung ausgerechnet. Mit Gleichung (2) und den obigen Angaben für die erste Einzel-Lösung wird D ausgerechnet. Da nun alle Größen für das Lösen von Gleichung (1) bekannt sind, kann

der pH-Wert für die zweite Einzel-Lösung mit dieser Gleichung ausgerechnet werden. Eingestellt wird der pH-Wert mit 1 mol/l HCl.

Die pH-Werte der ersten und der zweiten Einzel-Lösung wurden jeweils vor dem Autoklavieren bestimmt. Nach dem Autoklavieren wurden beide zu einer gebrauchsfertigen CAPD-Lösung gemischt. Die Anzahl der untersuchten Beutel je Versuchsserie war 8 oder 9. Es wurden Doppelwert-Bestimmungen bei allen Beuteln vorgenommen. Bei der gebrauchsfertigen Peritonealdialyse-Lösung wurde ferner der pCO₂-Wert bestimmt. Das Ergebnis ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	Erste Einzel-Lö-	Zweite Einzel-Lö-	CAPD	Lō-	
	sung	sung	sung n		
		amig	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	>>>>>>>	
1.5			Vermis	chen	
			der be	iden	
			Einzel-	Lō-	
			sungen	(37	
				g. 1 3 158.	20
			°C)		pCO ₂
20	pH	pH	pН		(mmHg)
	(vorgegeben)	(eingestellt)	pF		
			(Soll)		
			(Ist)		
			(131)	orii.	
	5.00	7.25	7.20	7.25	62,7
	5.20	7.32	7.40	7.41	38,8
	5.50	7.57	7,60	7.59	28,1

È

Wie aus obiger Tabelle zu sehen ist, werden in der Praxis die angestrebten pH-Werte der Peritonealdialyse-Lösung in sehr guter Näherung erhalten. Die Abweichung beträgt beim ersten Wert 0,05 pH-Einheiten und bei den beiden anderen Werten nur jeweils 0,01 pH-Einheiten. Voraussetzung für die gute Übereinstimmung zwischen angetrebtem und erhaltenem pH-Wert in der Peritonealdialyse-Lösung ist allerdings, daß in den Einzel-Lösungen die pH-Werte exakt eingestellt werden können und stabil bleiben.

10

25

4

PATENTANSPRÜCHE

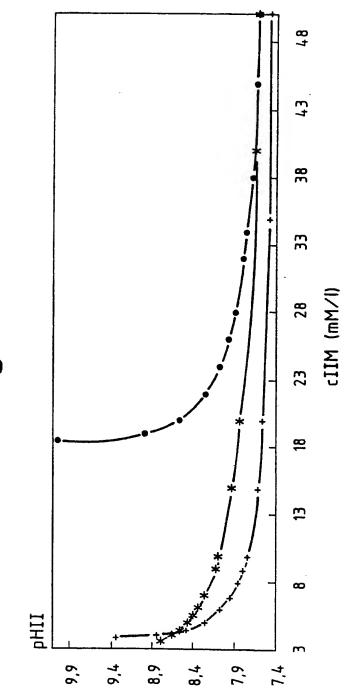
- Wässrige Peritonealdialyse-Lösung, wobei diese Lösung unmittelbar vor Gebrauch aus zwei Einzel-Lösungen erhalten wird und die erste Einzel-Lösung eine osmotisch wirksame Substanz und die zweite Einzel-Lösung Bicarbonationen enthält,
 - dadurch gekennzeichnet,
- daß die erste Einzel-Lösung Anionen von Mono- und/oder Dicarbonsäuren enthält und einen pH-Wert von 4,5 5,8 besitzt und die zweite Einzel-Lösung eine Aminosäure-Komponente oder eine Peptid-Komponente enthält und einen pH-Wert von 7,2 10,0 besitzt, und die gebrauchsfertige Lösung 23 bis 26 mmol/l Bicarbonationen enthält sowie einen CO₂-Partialdruck von 25 70 mm Hg und einen pH-Wert von 7,2 7,6 besitzt.
 - Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Einzel-Lösungen in getrennten Kompartimenten eines Doppelkammer-Beutels vorliegen.
 - 3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure-Komponente in der zweiten Einzel-Lösung eine einzelne Aminosäure oder ein Gemisch aus mindestens zwei Aminosäuren ist.
 - 4. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Peptid-Komponente in der zweiten Einzel-Lösung ein einzelnes Peptid oder ein Gemisch aus mindestens zwei Peptiden ist.

- Lösung nach einem der Ansprüche 1 4, dadurch gekennzeichnet, daß die osmotisch wirksame Substanz in der ersten Einzel-Lösung Glukose ist.
- Lösung nach einem der Ansprüche 1 5, dadurch gekennzeichnet, daß das in der ersten Einzel-Lösung enthaltene Carbonsäure-Anion Laktat ist.
- 7. Lösung nach einem der Ansprüche 1 6, dadurch gekennzeichnet,

 daß zusätzlich noch Ionen ausgewählt aus Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺

 oder K⁺ anwesend sind.

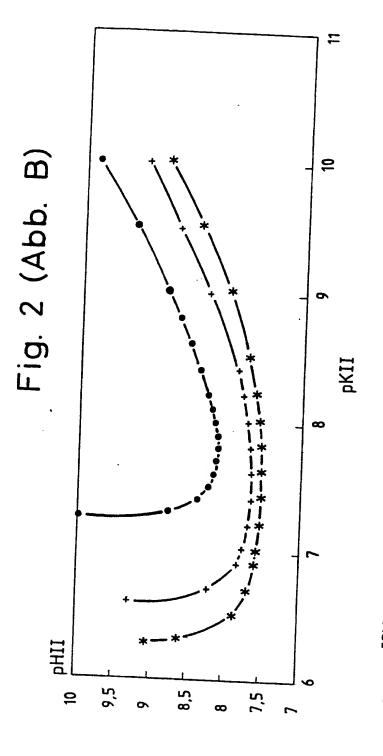
Fig. 1 (Abb. A)



--- pKII = 7,5 $-- \bullet --$ pKII = 6,5

Abhängigkeit des pHII von cIIM. pHM = 7,4; cIM = 35 mM/l; pHI = 5,2; pKI = 4; pKII = 6,5 \times 7,5 \times 8,5

ERSATZBLATT



-*- cIIM = 30 mM/ Abhängigkeit des pHII vom pKII. pHM = 7,4; pHI = 5,2; cI M = 35 mM/l; pKI = 1 cIIM = 5 / 15 / 30 mM/l --- CIIM = 15 mM/1 • — cIIM = 5mM/I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP 93/00837

	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 1. 5 A61M1/28; A61K33/14; 33:00,31:70,31:415,31:405	A61K37/02; //(A61 5,31:40,31:195,31:19)	K37/02,			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIE	LDS SEARCHED					
Minimum	locumentation searched (classification system followed	by classification symbols)				
Int.C		·				
Documenta	tion searched other than minimum documentation to th	e extent that such documents are included in	the fields searched			
Еlесtrопіс	ata base consulted during the international search (nam	e of data base and, where practicable, search	terms used)			
C. DOCT	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where	appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
A	WO,A,9 108 008 (BAXTER INTE 13 June 1991	RNATIONAL INC.)	1,2,3,5,			
	see page 8, line 22 - pag	ge 10, line 28				
A	EP,A,O 437 274 (NEPHRO MEDIO 17 June 1991	CA GMBH)	1,2,3,5,			
	see page 6, line 4 - pa	age 9, line 39	,			
Α .	EP,A,O 022 922 (GAMBRO & CO. 28 January 1981	. KG)	1,3,5-7			
	see claims					
A	EP,A,0 399 549 (FRESENTUS AC 28 November 1990	3)	1,2,5,7			
	cited in the application see page 4, line 10 - page	re 6 line 54				
A	WO,A,8 701 286 (RESEARCH COR	i	4			
	12 March 1987 see claim 1	. 515,	4			
	-,-,-,-					
Further	documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.				
A" documen	ategories of cited documents: I defining the general state of the art which is not considered articular relevance	"T" later document published after the inter date and not in conflict with the applic the principle or theory underlying the	Thom hits cited to undermond.			
E" earlier do L" documen	cument but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the considered novel or cannot be considered.	claimed invention cannot be			
Special re O" documen	establish the publication date of another citation or other ason (as specified) referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	"Y" document of particular relevance; the	claimed invention cannot be			
combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art						
	tual completion of the international search	"&" document member of the same patent				
	= 1993 (11.06.93)	Date of mailing of the international sear 16 June 1993 (16.06.93	-			
ame and ma	iling address of the ISA/	Authorized officer				
Europe:	an Patent Office	Telephone No.				
	Telephone No.					

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9300837 SA 72339

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 11/06/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO-A-9108008	13-06-91	US-A- AU-A- EP-A-	5092838 6965491 0456806	03-03-92 26-06-91 21-11-91	
EP-A-0437274	17-07-91	WO-A-	9110457	25-07-91	
EP-A-0022922	28-01-81	DE-A- AT-T- JP-A-	2929871 3241 56020511	29-01-81 15-05-83 26-02-81	
EP-A-0399549	28-11 -90	DE-A- AU-B- AU-A- CA-A- JP-A- US-A-	3917251 633917 5581390 2017531 3103265 5211643	29-11-90 11-02-93 29-11-90 26-11-90 30-04-91 18-05-93	
WO-A-8701286	12-03-87	AU-B- AU-A- EP-A,B JP-T- US-A-	587061 6227686 0270545 63501404 4906616	03-08-89 24-03-87 15-06-88 02-06-88 06-03-90	

Internationales Aktenzeichen

		eren Klassifikationssymbolen sind alle an	zugeben)6
Int.Kl. 5 A61M1/2	tklassifikation (IPC) oder nach der nationa 8; A61K33/14; 1:70,31:415,31:405,31:4	A61K37/02;	//(A61K37/02,
II. RECHERCHIERTE SACIG	EBIETE		V. 1
	Recherchierte	Mindestprlifstoff 7	
Klassifikationssytem		Klassifikationssymbole	
Int.K1. 5	A61M		
	Recherchierte nicht zum Mindestprüfstof unter die recherchie	f gehörende Veröffentlichungen, soweit o erten Sachgebiete fallen ⁸	liese
III. EINSCHLAGIGE VEROFF			
Art.º Kennzeichnung d	er Veröffentlichung 11, soweit erforderlich 1	unter Angabe der maligeblichen Telle 12	Betr. Anspruch N
13. Ju	108 008 (BAXTER INTERN ni 1991 Seite 8, Zeile 22 - Sei	•	1,2,3,5,
17. Ju	437 274 (NEPHRO MEDICA li 1991 Seite 6, Zeile 4 - Seit	•	1,2,3,5,
28. Jar	022 922 (GAMBRO & CO. nuar 1981 Ansprüche	KG)	1,3,5-7
28. Nov in der	399 549 (FRESENIUS AG) vember 1990 Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 10 - Sei		1,2,5,7
		-/	
"A" Veröffentlichung, die de definiert, aber nicht als "E" älteres Dokument, das is tionalen Anmeldedatum "I." Veröffentlichung, die ge zweifelhaft erscheinen zu fentlichungsdatum einer nannten Veröffentlichun anderen besonderen Gru "O" Veröffentlichung, die sis eine Benutzung, eine Au bezieht "P" Veröffentlichung, die vo-	ngegebenen Veröffentlichungen 10: n allgemeinen Stand der Technik besonders bedeutsam anzusehen ist edoch erst am oder nach dem interna- veröffentlicht worden ist eignet ist, einen Prioritätsanspruch u lassen, oder durch die das Veröf- anderen im Recherchenbericht ge- g belegt werden soll oder die aus einem nd angegeben ist (wie ausgefuhrt) ch auf eine mündliche Offenbarung, usstellung oder andere Maßnahmen r dem internationalen Anmeldeda- nspruchten Prioritätsdatum veröffent-	"T" Spätere Veröffentlichung, die n neidedatum oder dem Priorität ist und mit der Ammeldung nic Verständnis des der Erfindung oder der ihr zugrundeliegenden "X" Veröffentlichung von besonders te Erfindung kann nicht als ne keit beruhend betrachtet werde "Y" Veröffentlichung von besonders te Erfindung kann nicht als au ruhend betrachtet werden, wen einer oder menreren anderen V	sach dem internationalen An- ssaatum veröffentlicht worden ht koliidiert, sondern nur zum zugrundeliegenden Prinzips Theorie angegeben ist er Bedeutung; die beanspruch- u oder auf erfinderischer Tätig- er Bedeutung; die beanspruch- f erfinderischer Tätigkeit be- n die Veröffentlichung mit eröffentlichungen dieser Kate- rird und diese Verbindung für st
IV. BESCHEINIGUNG		A beandadatum das international	en Pacherchenharichte
IV. BESCHEINIGUNG Datum des Abschlusses der intere	nationalen Recherche .	Absendedatum des international	en recita chanciana ichic
Datum des Abschlusses der inter	DUNI 1993	Ausenseugtum des international	1 6. 06. 93

	AGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Art °	Kennzeichnung der Verorientlichung, Suweit Eilundelles auset 700g-	
	WO,A,8 701 286 (RESEARCH CORP. LTD) 12. März 1987	4
	siehe Anspruch 1	
	·	
		-
	•	
į		
٠		
		j
	·	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9300837 SA 72339

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

11/06/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
WO-A-9108008	13-06-91	US-A- AU-A- EP-A-	5092838 6965491 0456806	03-03-92 26-06-91 21-11-91	
EP-A-0437274	17-07-91	WO-A-	9110457	25-07-91	
EP-A-0022922	28-01-81	DE-A- AT-T- JP-A-	2929871 3241 56020511	29-01-81 15-05-83 26-02-81	
EP-A-0399549	28-11-90	DE-A- AU-B- AU-A- CA-A- JP-A- US-A-	3917251 633917 5581390 2017531 3103265 5211643	29-11-90 11-02-93 29-11-90 26-11-90 30-04-91 18-05-93	
 WO-A-8701286	12-03-87	AU-B- AU-A- EP-A,B JP-T- US-A-	587061 6227686 0270545 63501404 4906616	03-08-89 24-03-87 15-06-88 02-06-88 06-03-90	